

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.14.027

基于 TCGA 数据库挖掘分析 BICC1 mRNA 在胃癌中的表达及其与预后的关系

张 喆, 杨 炜[△]

重庆医科大学生物医学工程学院, 重庆 400016

摘 要:目的 通过研究双尾 C 基因(BICC1) mRNA 在胃癌组织中的表达, 阐明其对胃癌预后的影响。
方法 挖掘 TCGA 数据库中胃癌患者癌组织及癌旁组织的 mRNA 原始表达数据, 用 R 软件及 Strawberry Perl 软件对上述下载数据进行整理, 然后对 BICC1 mRNA 相对表达量进行分析, 同时下载临床资料数据, 进行临床分期和预后分析。
结果 通过 TCGA 数据库信息挖掘发现, BICC1 mRNA 在胃癌组织中呈高表达, 且与患者生存时间有关, 较大的年龄、高水平的 BICC1 mRNA 表达是影响胃癌患者总生存时间的独立危险因素。
结论 该研究将为后续的胃癌相关研究提供重要的理论依据。

关键词: BICC1 基因; 胃癌; TCGA 数据库
中图法分类号: R735.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2020)14-2036-03

Expression and clinical significance of BICC1 mRNA in gastric cancer: analysis based on the data-mining of TCGA database

ZHANG Zhe, YANG Wei[△]

Medical Oncology, School of Biomedical Engineering, Chongqing Medical
University, Chongqing 400016, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression of BICC1 mRNA and its clinical significance in gastric cancer. **Methods** Data about BICC1 mRNA were retrieved from the TCGA database. The above downloaded data were sorted out by R software and Strawberry Perl software, and the relative expression level of BICC1 mRNA was subsequently analyzed. Clinical data were also downloaded for Clinical staging and prognosis analysis. **Results** Through TCGA database information mining, it was found that the high expression of BICC1 mRNA in gastric cancer tissues was related to the survival time of patients. The age and the high expression of BICC1 mRNA were an independent risk factor for the total survival of gastric cancer. **Conclusion** It will provide an important theoretical basis for the follow-up study of gastric cancer.

Key words: BICC1 gene; gastric cancer; TCGA database

胃癌是目前世界范围内最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率排在全部恶性肿瘤的第 5 位, 病死率排在第 4 位^[1]。胃癌的治疗方法虽然进展很大, 但治疗策略还很有限。一些基因与胃癌的预后密切相关, 有作为生物标志物的可能^[2-5]。寻找胃癌进展和不良预后的标志物具有重要意义。双尾 C 基因(BICC1)是 RNA 结合蛋白家族中的一员, 在胰腺癌中, BICC1 mRNA 表达明显升高^[6-7]。然而, BICC1 mRNA 与胃癌预后关系的研究仍较为缺乏。本研究评估了 BICC1 mRNA 在胃癌中的表达, 分析了 BICC1 mRNA 表达与临床特征的关系, 并探讨了 BICC1 mRNA 与胃癌患者预后的关系。

1 材料与方法

1.1 数据资料收集 在 TCGA 数据库(<https://portal.gdc.cancer.gov/>)中下载并处理胃癌数据库的 mRNA 表达 RNAseq 数据, 进行 BICC1 mRNA 相对

表达量的分析, 同时下载临床资料数据(Clinical), 进行临床分期和预后分析。通过 R 软件 v3. 6. 1 及 Strawberry-Perl 5. 30. 1. 1 软件对上述下载数据进行整理, 剔除信息不完整的样本。由 2 名研究人员对原始数据及整理好的数据进行独立审核, 当出现不一致结论时, 由 2 名研究者共同讨论决定。

1.2 统计学处理 采用 R 软件进行统计分析。相关性分析采用非参数检验, 利用 survival 工具包进行生存分析^[8-9]; 采用 Kaplan-Meier 法, 用 Log-rank 检验进行两组或多组生存曲线的比较。运用 Cox 比例风险回归模型分析影响患者预后的危险因素, 计算风险比(HR)及其 95%可信区间(CI); 当分析预后不良相关的因素时, 先进行单因素分析, 然后对单因素分析有统计学意义的因素进行多因素分析^[10]。P<0. 05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 癌旁与胃癌组织中差异表达基因分析 使用 Strawberry-Perl 软件提取整合 mRNA 原始数据矩阵, R 软件结合 Bioconductor 软件的 limma 工具包对原始基因表达数据进行差异表达分析, beeswarm 工具包对数据进行图形可视化。比较 BICC1 mRNA 在癌旁组织和在胃癌组织中的表达, 见图 1。胃癌组织中 BICC1 mRNA 表达水平高于癌旁组织($P=0.000$)。

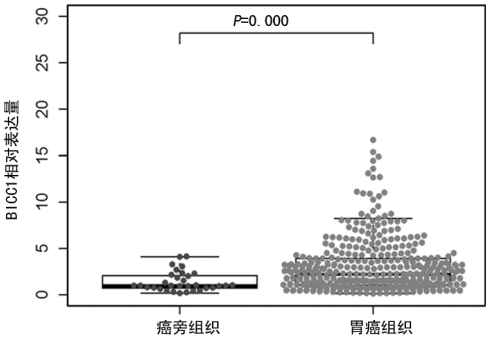


图 1 胃癌与癌旁组织中 BICC1 mRNA 表达水平的比较

2.2 癌旁与胃癌组织的配对差异基因分析 使用 R 软件对基因表达数据进行配对差异基因分析, 比较癌旁组织与胃癌组织基因的差异表达, 见图 2。胃癌组织中 BICC1 mRNA 表达高于癌旁组织($P=0.133$)。

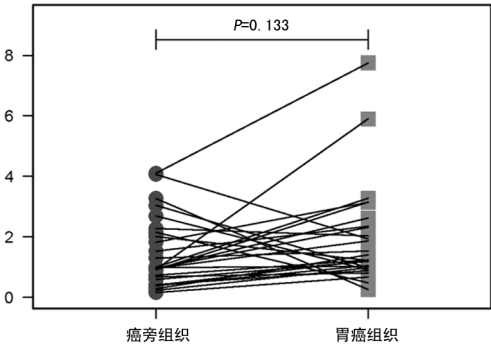


图 2 癌旁与胃癌组织的配对差异基因分析

2.3 生存分析 根据 BICC1 mRNA 表达水平的中位数, 将胃癌患者分为 BICC1 高表达组和 BICC1 低表达组。利用 R 软件的 survival 工具包绘制 Kaplan-Meier 生存曲线, 见图 3。BICC1 高表达组生存时间较表达组短($P=0.025$)。

2.4 BICC1 mRNA 表达水平与临床特征的关系 为了验证胃癌中 BICC1 mRNA 表达与患者临床特征的关系, 本课题组进一步分析了不同临床特征的胃癌

患者癌组织中的 BICC1 mRNA 表达水平, 不同分化程度(G1、G2、G3)的胃癌患者间 BICC1 mRNA 表达水平比较, 差异有统计学意义($P=0.000$); 不同肿瘤分期(1、2、3、4 期)的患者间 BICC1 mRNA 表达水平比较, 差异有统计学意义($P=0.001$); 不同年龄、性别患者间 BICC1 mRNA 表达水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.5 影响患者预后的危险因素 单因素预后分析显示, 年龄、性别、肿瘤分化程度与生存无显著关联($P>0.05$), 而临床分期、T 分期、M 分期、N 分期、BICC1 mRNA 表达水平与生存有显著关联($P<0.05$), 见图 4。然后应用 Cox 多因素回归模型分析患者生存时间, 年龄、BICC1 mRNA 高表达是影响胃癌总生存时间的独立危险因素, 见表 1。

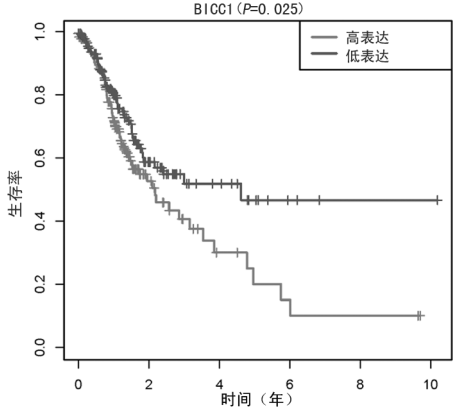
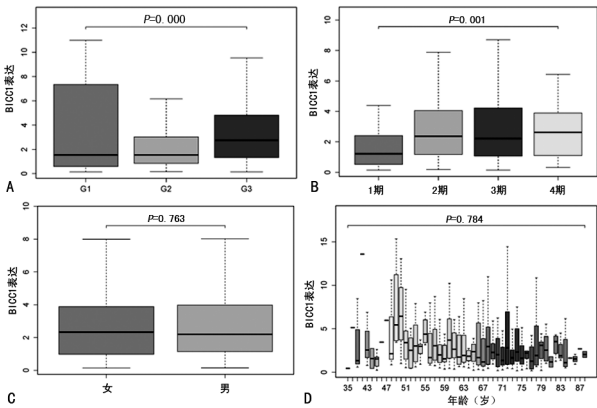


图 3 BICC1 高表达和低表达组的生存分析



注: A 为 BICC1 mRNA 表达水平与胃癌分化程度的关系; B 为 BICC1 mRNA 表达水平与胃癌分期的关系; C 为 BICC1 mRNA 表达水平与性别的关系; D 为 BICC1 mRNA 表达水平与年龄的关系。

图 4 BICC1 mRNA 表达水平与临床特征的关系

表 1 影响患者预后的危险因素分析

项目	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
年龄	1.027	1.008~1.046	0.006	1.041	1.020~1.062	0.000
性别	1.484	0.980~2.247	0.062	—	—	—

续表 1 影响患者预后的危险因素分析

项目	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
分化程度	1.368	0.946~1.977	0.095	—	—	—
临床分期	1.535	1.221~1.931	0.000	1.318	0.854~2.034	0.212
T 分期	1.297	1.023~1.645	0.032	1.089	0.787~1.506	0.608
M 分期	2.048	1.096~3.827	0.025	2.068	0.929~4.603	0.075
N 分期	1.267	1.069~1.502	0.006	1.079	0.842~1.383	0.549
BICC1 mRNA 高表达	1.068	1.008~1.132	0.026	1.260	1.009~1.573	0.042

注:—表示该项无数据。

3 讨 论

本研究显示,胃癌组织中 BICC1 mRNA 的表达高于癌旁组织;BICC1 mRNA 高表达组生存时间短,预后较差。进一步分析 BICC1 mRNA 的表达与胃癌临床特征的关系,BICC1 mRNA 的表达和肿瘤临床分期、分化程度相关。Cox 多因素生存分析显示,年龄、BICC1 mRNA 高表达是影响胃癌总生存时间的独立危险因素。本研究表明 BICC1 mRNA 的表达水平可反映胃癌预后。有研究报道,BICC1 在胰腺癌组织中异常高表达,胰腺肿瘤组织 BICC1 的表达水平与患者预后相关^[11]。在胰腺癌中,BICC1 过表达后将与 ZEB1 的 mRNA 结合,导致 ZEB1 表达增加,以致增强胰腺癌细胞的迁移运动,在胰腺癌细胞处于乏氧环境下,HIF1 α 可以调控增加 BICC1 的转录,对于胰腺肿瘤细胞的转移运动能力发挥促进作用。在胆管癌中,BICC1 基因可与 EGFR 基因融合,形成融合基因,刺激下游通路或者靶基因,从而影响肿瘤的发生和发展^[12]。上述报道与本研究的结果类似,均表明 BICC1 的表达水平与癌症的预后有关。

本研究的优势在于利用了 TCGA 数据库,临床资料比较完整,样本量较大。但是,TCGA 数据集中提供的是 mRNA 水平的表达数据,可能无法完全代表 BICC1 在蛋白质水平的表达情况。后续研究应该结合免疫组织化学和 Western blot 方法进一步分析探讨。本研究为胃癌中 BICC1 的研究提供了线索和理论依据,可以为肿瘤的靶向治疗提供新思路。

参考文献

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

[2] WANG W J, GUO C A, LI R, et al. Long non-coding RNA CASC19 is associated with the progression and prognosis of advanced gastric cancer[J]. Aging, 2019, 11(15): 5829-5847.

[3] WU L, LIU D, YANG Y. Enhanced expression of circular RNA circ-DCAF6 predicts adverse prognosis and promotes cell progression via sponging miR-1231 and miR-1256 in gastric cancer[J]. Exp Mol Pathol, 2019, 110: 104273.

[4] SUN B, DANG Y, ZHANG F, et al. Long noncoding RNA RP1-163G9.1 is downregulated in gastric adenocarcinoma and is associated with a poor prognosis[J]. Oncol Rep, 2019, 41(6): 3575-3585.

[5] ZHANG J F, JIANG W, ZHANG Q F, et al. Long non-coding RNA STCAT16 suppresses cell growth and its expression predicts prognosis in patients with gastric cancer[J]. Mol Med Rep, 2019, 19(6): 4613-4622.

[6] SEABORNE R A, STRAUSS J, COCKS M, et al. Human skeletal muscle possesses an epigenetic memory of hypertrophy[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 1898-1915.

[7] ROTHE B, LEETTOLA C N, LEAL-ESTEBAN L, et al. Crystal structure of Biccl SAM polymer and mapping of interactions between the Ciliopathy-Associated proteins Biccl, ANKS3, and ANKS6[J]. Structure, 2018, 26(2): 209-224.

[8] PETERSCHMITT M J, COX G F, IBRAHIM J, et al. A pooled analysis of adverse events in 393 adults with Gaucher disease type 1 from four clinical trials of oral eliglustat: evaluation of frequency, timing, and duration[J]. Blood Cells Mol Dis, 2018, 68: 185-191.

[9] LIN H, ZELTERMAN D. Modeling survival data: extending the Cox model[J]. Technometrics, 2002, 44(1): 85-86.

[10] GU X, LI H, SHA L, et al. CELSR3 mRNA expression is increased in hepatocellular carcinoma and indicates poor prognosis[J]. Peer J, 2019, 7: e7816.

[11] 徐阳. 乏氧微环境下 BICC1 促胰腺癌转移及机制研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2018.

[12] 周叶明, 江伟, 黄静, 等. 肝内胆管癌的靶向治疗研究进展[J]. 中华肝胆外科杂志, 2019, 25(12): 956-960.